KALLENBERG CGM et al: ANCA–pathophysiology revisited. Clin Exp Immunol 100:1, 1995
KERR G et al: Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 36:365, 1993
KERR G et al: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120:919, 1994
NEWBURGER JW et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki disease. N Engl J Med 324:1633, 1991
NILES JL: Value of tests for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis. Curr Opin Rheumatol 5:18, 1993
PIETRA BA et al: TCR Vβ family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. J Immunol 153:1881, 1994
SNELLER MC et al: An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. Arthritis Rheum 38:608, 1995
SOMER T, FINEGOLD SM: Vasculitis associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. Clin Infect Dis 20:1010, 1995
WEYLAND CM et al: Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. J Exp Med 179:951, 1994
WEYLAND CM et al: Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Ann Intern Med 121:484, 1994

320 *Ronald G. Crystal*

SARCOIDOZA

DEFINIȚIE Sarcoidoza este o boală cronică, multisistemică de cauză necunoscută caracterizată, în organele afectate, printr-o acumulare a limfocitelor T și fagocitelor mononucleare, granuloame epitelioide necazeoase și deranjamente ale arhitecturii țesutului normal. Deși există de obicei anergie cutanată și procese de imunitate celulară deprimate în sânge, sarcoidoza se caracterizează, la nivelul situsurilor bolii, prin procese exagerate ale imunității limfocitate T helper. Toate părțile corpului pot fi afectate, dar organul cel mai frecvent afectat este plămânul. Afectarea pielii, ochiului și ganglionilor este de asemenea comună. Boala este adesea acută sau subacută și autolimitată, dar la mulți indivizi ea este cronică, consumptivă, pe o perioadă de mulți ani.

ETIOLOGIE Cauza sarcoidozei este necunoscută. O varietate de agenți infecțioși și neinfecțioși au fost implicați, dar nu există dovadă că vreun agent specific este responsabil. Totuși, toată dovada disponibilă este potrivită cu conceptul că boala rezultă dintr-un răspuns imun celular exagerat (dobândit, înnăscut sau ambele) la o clasă limitată de antigene persistente sau auto-antigene.

INCIDENȚĂ ȘI PREVALENȚĂ Sarcoidoza este o boală relativ comună, afectând indivizii de ambele sexe și aproape toate vârstele, rasele și localizările geografice. Femeile apar să fie ușor mai susceptibile decât bărbații. Cazuri de sarcoidoză au fost descrise la toate rasele majore și boala este găsită în toată lumea. S-a sugerat că sarcoidul este mai comun în anumite arii geografice, cum este partea de sud-est a Statelor Unite, dar când studiile caz-control au fost utilizate aceste diferențe geografice sunt mai puțin convingătoare. Există o diversitate remarcabilă a prevalenței sarcoidozei printre anumite grupări etnice și rasiale cu o variație de la <1 la 64 per 100.000 în întreaga lume. Prevalența sarcoidozei este de la 10 la 40 per 100.000 în Statele Unite și Europa. În Statele Unite majoritatea pacienților sunt negri, cu o rată a negrilor față de albi variind de la 10:1 la 17:1. În Europa, totuși, boala afectează în special albii. Pe deasupra, în timp ce prevalența per 100.000 în Suedia este 64, în Franța este 10, în Polonia este 3, pentru femeile evreice care trăiesc în Londra ea este 200. În contrast, boala este foarte rară printre inuiți, indieni canadieni, maori neo-zeelandezi și sudest-asiatici.

Mulți pacienți se prezintă cu sarcoidoză între 20 și 40 ani, dar ea pote apare la copii și la bătrâni. Câteva sute de grupuri înrudite având sarcoidoză familială au fost descrise și boala a fost observată la gemeni, mai frecvent la perechile monozigote decât dizigote. Au fost identificate de asemenea câteva situații de perechi soț-soție și focare geografice de sarcoid printre indivizi neînrudiți trăind împreună într-o comunitate, aceasta argumentând pentru unii factori de mediu în patogeneza bolii. Deși boala este considerată să rezulte din răspunsuri imune celulare exagerate la o clasă limitată de antigene, tipare clare în interiorul oricărui locus HLA nu au fost constatate. Spre deosebire de multe boli în care plămânul este implicat, sarcoidoza favorizează nefumătorii.

FIZIOPATOLOGIE ȘI IMUNOPATOGENEZĂ Prima manifestare a bolii este o acumulare de celule inflamatoare mononucleare, mai ales limfocite T helper și fagocite mononucleare, în organele afectate. Acest proces inflamator este urmat de formarea granulomului, agregate de macrofage și progenitorii lor, celule epitelioide și celule gigante multinucleate. Granulomul sarcoid tipic este o structură compactă compusă dintr-un agregat de fagocite mononucleare înconjurat de o coroană de limfocite T helper-inducer și într-o măsură mai mică de limfocite B. Structura generală este relativ discretă și este întrepătrunsă cu fibrile fine de colagen, probabil resturi ale matricei țesutului conjunctiv fundamental. Celulele gigante din interiorul granulomului pot fi de tip Langhans sau de tip corp străin și adesea conțin incluziuni cum sunt corpii Schaumann (structuri pseudocalcare), corpi asteroizi (structuri pseudostelate) și corpi reziduali (incluziuni refractile conținând calciu).

Împreună, celulele T acumulate, fagocitele mononucleare și granuloamele reprezintă boala activă. În afară de faptul că ele ocupă spațiu și astfel volumul lor modifică arhitectura normală, nu există dovadă că celulele mononucleare inflamatoare dispersate în țesut sau în granulom lezează organul afectat eliberând mediatori care distrug celulele parenchimatoase normale sau matricea extracelulară. Mai degrabă, disfuncția de organ în sarcoid rezultă mai ales din distorsionarea, prin celulele inflamatoare acumulate, a arhitecturii țesutului afectat; dacă un număr suficient de structuri vitale pentru funcția țesutului sunt implicate, boala devine clinic aparentă în acel organ. Astfel, în timp ce seriile de autopsii arată că, într-o oarecare măsură, sarcoidoza afectează multe organe la majoritatea pacienților, boala se manifestă clinic numai în organe unde este afectată funcția (cum este plămânul sau ochiul) sau în organe unde este ușor observată (cum este pielea sau, prin examen radiologic, ganglionii hilari). De exemplu, în plămân celulele inflamatoare și granuloamele distorsionează peretele alveolelor, bronșiilor și vaselor sanguine (figura 320-1A), astfel alterând relația intimă între aer și sânge necesară pentru schimbul gazos normal. Când o cantitate suficientă de țesut pulmonar este implicată, ea este sesizată de individ ca dispnee. În contrast, mulți indivizi cu sarcoidoză au inflamație celulară mononucleară granulomatoasă în ficat, dar, de obicei, ei nu au simptome sau afectări funcționale referitoare la acel organ, probabil pentru că procesul de boală nu modifică structurile locale suficient pentru a afecta funcția.

Dacă boala este supresată, fie spontan, fie prin terapie, inflamația mononucleară este redusă în intensitate și numărul granuloamelor este redus. Granuloamele se resorb fie prin dispersia celulelor sau prin proliferarea centripetă a fibroblaștilor de la periferia granulomului spre interior, pentru a forma o mică cicatrice. În cazurile cronice, inflamația celulară mononucleară persistă pe perioade de ani. Dacă intensitatea inflamației este suficient de crescută pentru o perioadă suficient de lungă, deranjamentul țesuturilor afectate rezultă în lezarea extensivă, dezvoltarea fibrozei și pierderea permanentă a funcției organului respectiv.

Toate dovezile disponibile sugerează că sarcoidoza activă rezultă dintr-un răspuns imun celular exagerat la o varietate

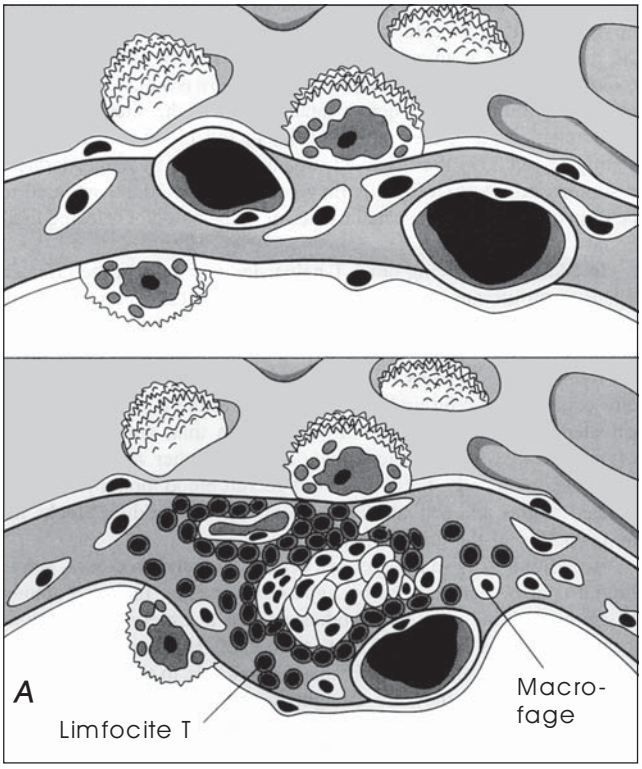
de antigene sau autoantigene, în care procesul de activare a limfocitelor T, proliferarea și activarea lor sunt orientate în direcția proceselor limfocitare T helper-inductoare (figura 320-1B). Rezultatul este un răspuns celular T helper-inductoare exagerat și astfel acumularea unui mare număr de celule T activate în organele afectate. Întrucât limfocitele T helper-inductoare activate eliberează mediatori care atrag și activează fagocitele mononucleare, este probabil că procesul de formare al granulomului reprezintă un fenomen secundar care este o consecință a proceselor celulei T helper-inductoare exagerate. În acest context, ipoteza curentă a cauzei sarcoidozei, nemutual exclusivă, include următoarele: (1) boala este cauzată de o clasă de antigene persistente, nonself sau self, care declanșează numai brațul celulei T helper-inductoare al răspunsului imun; (2) boala rezultă dintr-o supresie inadecvată a răspunsului imun, astfel că procesele celulare T helper-inductoare nu pot fi sfârșite într-un mod normal; și (3) boala rezultă din diferențe înnăscute (și/sau dobândite) în genele răspunsului imun, astfel că răspunsul la o varietate de antigene este un proces celular T helper-inductor exagerat.

Independent de agentul (agenții) excitant sau de rațiunea existenței unui răspuns celular T helper-inductor exagerat, există o înțelegere generală a proceselor responsabile pentru menținerea inflamației și dezvoltarea granulomului. Limfocitele T helper-inductoare se acumulează la nivelul situsurilor bolii, cel puțin în parte, pentru că ele proliferează în aceste situsuri la o rată exagerată. Proliferarea celulei T este întreținută prin eliberarea spontană în mediu local a inteleukinei (IL) 2, a factorului de creștere al celulei T, de către celulele T helper-inductoare. În acest sens, sarcoidoza este un exemplu remarcabil al compartimentalizării sistemului imun și o ilustrare dramatică a imposibilității de a evalua activitatea sarcoidozei prin evaluarea sistemului imun numai în sânge. Pe când celulele T helper-inductoare în organele afectate eliberează IL-2 și proliferează la o rată crescută, celulele T în alte situsuri, cum este sângele, sunt liniștite. Pe deasupra, în timp ce există o creștere marcată a numărului celulelor T helper-inductoare la nivelul situsurilor bolii, numărul celulelor T helper-inductoare în sânge este normal sau ușor scăzut. În organele afectate, rata celulelor T helper-inductoare față de supresoare-citotoxic poate fi mai mare ca 10:1 comparativ cu rata de 2:1 găsită în țesuturile normale sau în sângele indivizilor afectați.

În asociere cu inducerea proliferării altor celule T helper-inductoare din organele afectate, celulele T helper-inductoare de la nivelul situsurilor bolii sunt activate și eliberează mediatori și ambele recrutează și activează fagocite mononucleare. Celulele T helper-inductoare activate acompaniază aceasta eliberând o varietate de mediatori (limfokine) incluzând proteine capabile de recrutare a monocitelor sanguine către mediu local al celulelor T activate și interferon γ, o proteină care, printre multiplele ei acțiuni, activează fagocitele mononucleare. Împreună cu alte citokine eliberate local, acești mediatori recrutează monocite circulante la organele afectate și le activează, oferind piatra de construcție pentru formarea granulomului.

În asociere cu aceste procese imune celulare exagerate, sarcoidul activ este de asemenea caracterizat prin hiperglobulinemie. Incluși printre imunoglobuline sunt anticorpii îndreptați împotriva unor varietăți de agenți infecțioși ca și anticorpii IgM anti-celulă T. Totuși, nu există o dovadă că oricare dintre acești autoanticorpi joacă un rol în patogeneza bolii și ei sunt considerați să rezulte prin stimularea policlonală nespecifică a celulelor B de către celule T activate la nivelul situsurilor bolii.

Dacă lezarea în organul afectat este suficient de extensivă pentru ca celulele parenchimatoase rămase să nu poată restabili arhitectura normală tisulară, rezultatul obișnuit este fibroza,



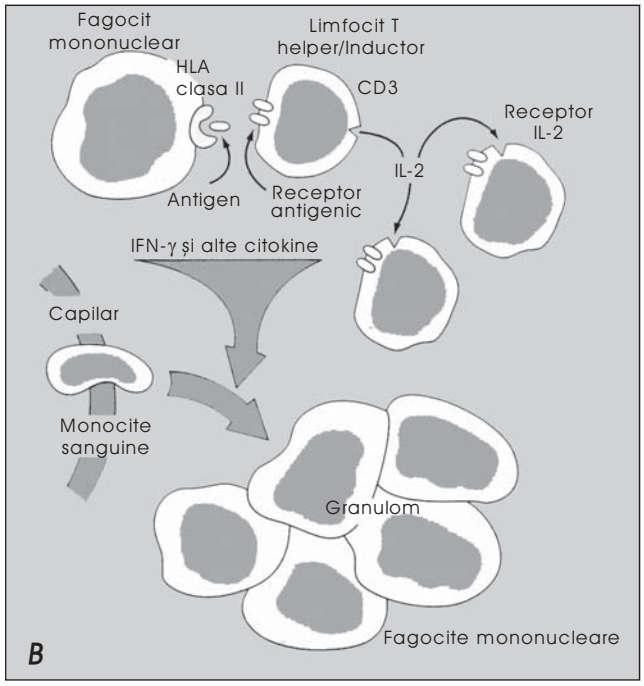


FIGURA 320-1 Patogeneza sarcoidozei. *A*. Anomalii histologice. Alveolă normală (*stânga)* și alveolă în sarcoidoza activă *(dreapta)*. Aceasta din urmă este distorsionată prin limfocite T helper-inductoare acumulate, macrofage alveolare și macrofage agregate în granuloame. Există o lezare medie a epiteliului alveolar și a celulelor endoteliale. *B*. Procesele exagerate ale limfocitelor T helper-inductoare în organele afectate conduc la acumularea acestor celule împreună cu macrofage și macrofage agregate în granuloame. Factorul declanșator pentru celulele T helper-inductoare este necunoscut. El poate fi o clasă limitată a antigenelor sau autoantigene prezentate în contextul moleculelor de suprafață HLA clasa II de către fagocitele mononucleare limfocitelor T helper-inductoare. Complexul antigenic HLA clasa II este identificat de către receptorul pentru antigen al celulei T și celula T este activată. Consecutiv acestui proces răspunsul imun este exagerat și orientat să producă celule T helper-inductoare activate care eliberează interleukina 2 care conduce la acumularea mai multor celule T helper. Celulele T helper-inductoare activate eliberează interferon γ (IFN-γ). Împreună cu citokine cum sunt proteina 1 α a macrofagelor inflamatorii și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage eliberat în mediu local, există recrutare și activare a monocitelor sanguine cu formarea ulterioară a granulomului.

proliferarea celulelor mezenchimale și depozitarea produșilor lor de țesut conjunctiv. Există o dovadă convingătoare că proliferarea fibroblastului este condusă de către macrofage tisulare, eliberând spontan semnale de creștere pentru fibroblaști, incluzând factor de creștere derivat din trombocite, fibronectină și factor de creștere I. Nu este știut, totuși, de ce acest proces fibrotic apare numai într-o proporție relativ mică de indivizi cu sarcoidoză.

MANIFESTĂRI CLINICE Sarcoidoza este o boală sistemică și astfel manifestările clinice pot fi generalizate sau localizate în unul sau mai multe organe. Totuși, pentru că plămânul este aproape totdeauna implicat, mulți pacienți au simptome referitoare la aparatul respirator. Independent de localizare, manifestările clinice ale bolii sunt legate direct de însuși exageratul proces inflamator granulomatos limfocitar helper-inductor/fagocitar mononuclear sau de sechelele rezultând din lezarea permanentă cauzată de acest proces.

Sarcoidoza este uneori descoperită la un individ complet asimptomatic, dar mai frecvent ea se prezintă acut pe o perioadă de 1-2 săptămâni sau indivizii afectați dezvoltă insidios simptome pe o perioadă de câteva luni. Independent de modul de prezentare, aproximativ 75% dintre toate cazurile apar când individul are mai puțin de 40 ani.

Forma asimptomatică este de obicei detectată printr-o examinare de rutină cum este radiografia pulmonară. În Statele Unite, aceasta reprezintă aproximativ 10 până la 20% dintre toate cazurile, dar în țări unde radioscopia pulmonară este obligatorie în programele de screening pentru angajare, proporția pacienților asimptomatici este mai mare.

Așa numita sarcoidoză acută sau subacută se dezvoltă abrupt pe o perioadă de puține săptămâni și reprezintă 20 până la 40% dintre toate cazurile. Acești indivizi de obicei au simptome constituționale cum este febră, oboseală, stare de rău, anorexie și scădere ponderală. Aceste simptome sunt de obicei medii, dar în aproximativ 25% dintre cazurile acute simptomele constituționale sunt extensive. Mulți pacienți au acuze respiratorii, incluzând tuse, dispnee, disconfort vag retrosternal și/sau poliartrită. Două sindroame au fost identificate în grupul cu formă acută. Sindromul Löfgren, frecvent la femeile scandinave, evreice și portoricane, include complexul eritemului nodos și constatarea la radiografia pulmonară a adenopatiei hilare bilaterale, adesea acompaniată de simptome articulare, incluzând artrita gleznelor, genunchilor, pumnilor și coatelor. Sindromul Heerfordt-Waldenström descrie indivizi cu febră, tumefierea parotidelor, uveită anterioară și paralizie de nerv facial.

Forma insidioasă de sarcoidoză se dezvoltă pe o perioadă de luni și este asociată de obicei cu acuze respiratorii fără simptome constituționale. În Statele Unite 40 până la 70% dintre toți pacienții sarcoidotici sunt în această categorie. Aproximativ 10% dintre acești indivizi au simptome referitoare la alte organe decât plămânul. Indivizii care se prezintă cu formă insidioasă de sarcoidoză dezvoltă de obicei sarcoidoză cronică cu lezarea permanentă a plămânului și a altor organe.

În ciuda faptului că sarcoidoza este o boală sistemică și o oarecare dovadă a inflamației poate fi detectată în multe organe la majoritatea pacienților, sarcoidoza este importantă clinic datorită anomaliilor pulmonare și, la un grad mai mic, afectării ganglionare, pielii și ochiului. Mai rar, alte organe sunt implicate semnificativ.

Plămânul Dintre indivizii cu sarcoidoză, 90% au o radiografie pulmonară anormală într-un oarecare moment al evoluției bolii (figura 320-2A). În general, aproximativ 50% dezvoltă anomalii pulmonare permanente și 5 până la 15% au fibroză progresivă a parenchimului pulmonar. Sarcoidoza plămânului este în mod principal o boală pulmonară interstițială (vezi capitolul 259) în care procesul inflamator implică alveolele, bronhiile mici și vasele mari. Acești indivizi tipic au simptome de dispnee, mai ales la efort, și o tuse seacă. În cazurile acute și subacute, examenul fizic de obicei arată raluri uscate. Hemoptizia este rară, după cum este și producția de spută. Uneori, căile aeriene mari sunt implicate într-un grad suficient de mare ca să cauzeze disfuncție. Atelectazia distală poate rezulta prin sarcoidoză endobronșică sau prin compresiune externă prin ganglioni intratoracici măriți. Rar, wheezingul este auzit, aceasta sugerând incorect astmul. Arterita granulomatoasă a vaselor pulmonare mari este comună, dar ea rar cauzează probleme majore. Dacă ea domină leziunile pulmonare, ea este adesea numită *granulomatoza sarcoidală necrotică*. Pleura este implicată în 1 până la 5% dintre cazuri, aproape totodeauna manifestându-se ca pleurezie unilaterală cu caracteristicile unui exudat conținând limfocite. Revărsatul cedează de obicei după o perioadă de câteva săptămâni, dar poate rezulta îngroșare pleurală. Pneumotoraxul este foarte rar.

Ganglionii limfatici Limfadenopatia este foarte frecventă în sarcoidoză. Ganglionii toracici sunt măriți în 75 până la 90% dintre toți pacienții; de obicei aceasta afectează ganglionii hilari, dar ganglionii paratraheali sunt frecvent afectați (figura 320-2A). Mai puțin frecvent există o mărire a ganglionilor subcarinali, mediatinali anteriori sau mediastinali posteriori. Limfadenopatia periferică este foarte frecventă, mai ales afectând ganglionii cervicali, axilari, epitrohleeni și inghinali. Ganglionii din zona retroperitoneală și cei din lanțul mezenteric de asemenea pot fi măriți. Toți acești ganglioni sunt neaderenți, cu o structură fermă, renitentă. Palparea nu produce durere. Spre deosebire de ganglionii din tuberculoză, ganglionii din sarcoidoză nu ulcerează. Limfadenopatia rar produce o problemă pentru individul afectat; totuși dacă este masivă, ea poate fi desfigurantă și poate influența alte organe și conduce la afectare funcțională.

Pielea Sarcoidoza afectează pielea în aproximativ 20% dintre cazuri. Cele mai comune leziuni sunt eritemul nodos, pustulele, erupțiile maculo-papuloase, nodulii subcutanați și lupusul pernio. Eritemul nodos, alcătuit din noduli roșii, dureroși, localizați pe suprafața anterioară a membrelor bilateral, nu este specific pentru sarcoidoză, dar este frecvent, mai ales în sarcoidoza acută în combinație cu simptome specifice și poliartralgie. Tratamentul nu este necesar întrucât leziunile se rezolvă spontan în 2 până la 4 săptămâni. Eritemul nodos este mai frecvent printre pacienții sarcoidotici din Europa decât din Statele Unite. Papulele pielii asociate cu sarcoid sunt leziuni purpurice, nedureroase, adesea proeminente, și de obicei apar pe față, fese și extremități. Erupțiile maculo-papuloase apar pe față, în jurul ochilor și nasului, pe spate și pe extremități. Ele sunt leziuni proeminente mai mici de 1 cm în diametru cu un vârf plat, lucios. Nodulii subcutanați sunt cel mai frecvent pe trunchi și extremități. Lupusul pernio se caracterizează prin leziuni bleu-purpurice, tumefiate, lucioase, localizate pe nas, obraji, buze, urechi, degete și genunchi. Leziunile pe vârful nasului produc un aspect bulos, adesea asociat cu varicozități. Mucoasa nazală este de obicei afectată și osul subiacent poate fi distrus. Sarcoidiza de asemenea afectează vechile cicatrici chirurgicale și tatuajele. Deși ea poate fi desfigurantă, sarcoidoza cutanată rar cauzează probleme majore. Aspectul degetelor „în băț de tobosar" este ocazional observat în sarcoidoză, de obicei în asociere cu fibroză pulmonară extensivă.

Ochiul Afectarea ochiului apare la aproximativ 25% dintre pacienții cu sarcoidoză și poate cauza orbirea. Leziunea caracteristică afectează tractul uveal, irisul, corpii ciliari și plexul coroid. Dintre acele cazuri cu afectare oculară, aproximativ 75% au uveită anterioară și 25 până la 35% au uveită posterioară. Există vedere încețoșată, lăcrimare și fotofobie. Uveita se poate dezvolta rapid și se poate vindeca spontan pe o perioadă de 6 până la 12 luni. Ea poate de asemenea să se dezvolte insidios și să fie cronică. Afectarea conjunctivală este de asemenea frecventă cu noduli mici, galbeni. Când glanda lacrimală este implicată, poate rezulta un sindrom keratoconjunctivitis sicca, cu ochi uscați, dureroși.

Tractul respirator superior Mucoasa nazală este implicată în până la 20% dintre pacienți, de obicei prezentându-se cu constricție nazală. Oricare dintre structurile gurii poate fi implicată, mai ales amigdalele. Sarcoidoza afectează laringele în aproximativ 5% dintre cazuri. Epiglota și ariile din jurul corzilor vocale sunt de obicei afectate, dar corzile vocale, ele însele, nu sunt. Acești indivizi sunt de obicei răgușiți și ei au dispnee, wheezing și stridor; obstrucția completă poate apare.

Măduva osoasă și splina Sarcoidoza măduvei este raportată la 15 până la 40% dintre cazuri, dar ea rar cauzează anomalii hematologice altele decât o anemie medie, neutropenie, eozinofilie, și, uneori, trombocitopenie. Deși splenomegalia apare numai la 5 până la 10% dintre pacienți, angiografia celiacă și biopsia splenică arată afectare în 50 până la 60% dintre cazuri. Prezentarea și complicațiile splenomegaliei în sarcoidoză sunt similare cu acelea ale splenomegaliei în general.

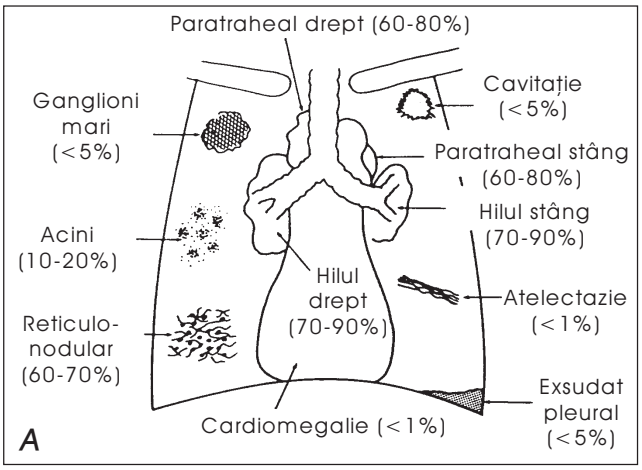
Ficatul Deși biopsia hepatică arată afectarea ficatului în 60 până la 90% dintre cazuri, disfuncția ficatului este de obicei neimportantă clinic. Sarcoidoza afectează în general ariile periportale. Aproximativ 20 până la 30% au hepatomegalie și/sau dovada biochimică a implicării ficatului. De obicei, aceste modificări reflectă un tip colestatic și includ un nivel crescut al fosfatazei alcaline; nivelurile de bilirubună și aminotransferază sunt numai ușor crescut și icterul este rar. Rar, hipertensiunea portală poate apare și poate induce colestază intrahepatică cu ciroză.

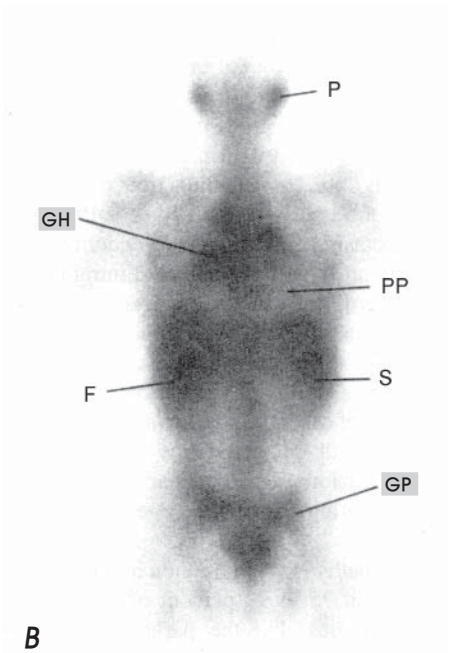
Rinichii Clinic aparentă, afectarea renală în sarcoidoză este rară, deși afectările tubulară, glomerulară și arterială renală au fost raportate. Mai frecvent, dar numai la 1 până la 2% dintre toate cazurile, există o boală a metabolismului calciului cu hipercalciurie, cu sau fără hipercalcemie. Dacă este cronică, nefrocalcinoza și nefrolitiaza pot rezulta. Se consideră că anomaliile calciului sunt asociate cu o absorbție crescută a calciului în intestin care este legată de un nivel anormal de crescut al 1,25-dihidroxivitaminei D circulante produsă de fagocitele mononucleare din granuloame.

Sistemul nervos Toate componentele sistemului nervos pot fi implicate în sarcoidoză. Manifestările neurologice sunt observate în aproximativ 5% dintre pacienți. Afectarea celei de-a șaptea perechi de nervi cranieni cu paralizie facială unilaterală este cea mai frecventă. Ea apare brusc și este de obicei trecătoare. Alte manifestări comune de neurosarcoid includ disfuncția de nerv optic, papiledemul, disfuncția palatină, anomalii de auz, tulburări ale funcției hipotalamusului și hipofizei, meningită cronică și uneori leziuni ocupatoare de spațiu. Au mai fost descrise tulburări psihice și convulsii. Rareori apar leziuni multiple care mimează scleroza multiplă, anomaliile măduvei spinării și neuropatia periferică.

Sistemul musculo-scheletic Oasele, articulațiile și/sau mușchii pot fi implicați în sarcoidoză. Leziunile osoase sunt observate în 5% dintre pacienți și includ chisturi de mărime variabilă în arii de os expandat; leziuni definite, rotunde, perforate; sau modificări asemănătoare unei rețele. Oasele mâinii și piciorului sunt cele mai frecvente situsuri, dar multe oase pot fi implicate. Uneori, leziunile osoase sunt sensibile și dureroase. Afectarea articulară este mai comună cu o incicență de 25 până la 50% în cazurile cunoscute de sarcoidoză. Artralgia și artrita francă apar mai ales în articulațiile mari; ele pot fi migratorii și sunt de obicei trecătoare, dar ele pot fi cronice și pot produce deformări. Deși biopsia musculară demonstrează frecvent inflamație granulomatoasă, disfuncția musculară este rară. Totuși, au mai fost descrise noduli, polimiozită și miopatie cronică.

Inima Aproximativ 5% dintre pacienți au afectare severă a inimii cu dovadă clinică a disfuncției cardiace. Afectarea peretelui ventriculului stâng este frecventă. Aritmiile sunt frecvente și tulburări de conducere serioase, cum este blocul





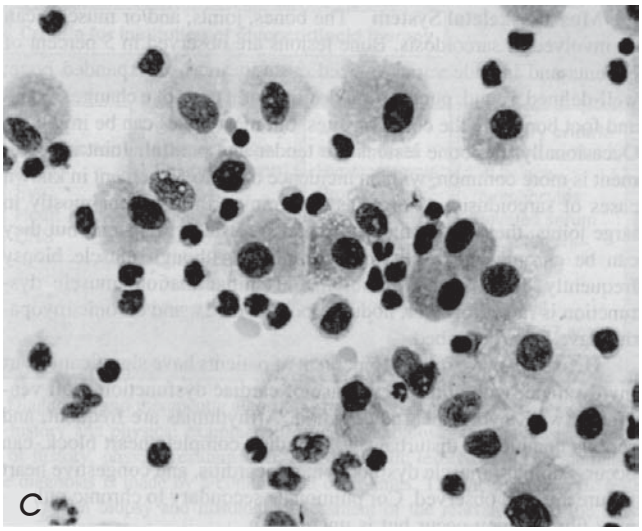


FIGURA 320-2 Investigații paraclinice comune în sarcoidoză. *A*. Reprezentare schematică a anomaliilor paraclinice pe radiografia pulmonară. Modificările sunt notate ca frecvență medie de apariție. *B*. Scintigrafie tipică cu galliu 67 a unui individ cu sarcoidoză activă. Izotopul s-a acumulat în parenchimul pulmonar (PP), ficat (F), splină (S), parotide (P), ganglioni hilari (GH) și ganglioni pelvici (GP). *C*. Celule recoltate prin lavaj bronhoalveolar la un individ cu sarcoidoză pulmonară activă. Analiza lavajului reflectă inflamația în țesut. Se remarcă prezența macrofagelor alveolare (*celule mari*) și limfocitelor (*celule mici*). Populația celulară este dominată de limfocite, în contrast cu indivizii normali la care limfocitele reprezintă <20% din populația celulară.

atrio-ventricular total, pot apare. Disfuncția mușchilor papilari, pericardita și insuficiența cardiacă congestivă sunt de asemenea observate. Cordul pulmonar secundar fibrozei pulmonare cronice poate apare, dar este neobișnuit.

Sistemul endocrin și reproductiv Axul hipotalamo-hipofizar este partea sistemului endocrin cea mai frecvent implicată; aceasta se prezintă de obicei ca diabet insipid. Disfuncția hipofizei anterioare este de asemenea văzută, manifestându-se ca o deficiență a unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Hipopituitarismul complet este rar. Mai puțin frecvent, sarcoidoza poate cauza disfuncția primară a altor glande endocrine. Afectarea corticosuprarenalei, rezultând în sindromul Addison, a fost descrisă. Poate apare de asemenea afectarea organelor reproductive, dar infertilitatea este rară. Sarcina nu este afectată de sarcoidoză și pacientele cu sarcoidoză care rămân însărcinate de obicei își îmbunătățesc starea în cursul sarcinii. Totuși, boala poate izbucni post partum; probabil că această variație rezultă prin fluctuații în producerea glucocorticoizilor endogeni.

Glandele exocrine Mărirea parotidei este o caracteristică clasică a sarcoidozei, dar afectarea parotidei aparent clinică apare în mai puțin de 10% dintre pacienți. Afectarea bilaterală este regula. Glanda este de obicei nedureroasă, fermă și moale. Xerostomia poate apare; alte glande exocrine sunt afectate numai rar.

Tractul gastrointestinal Deși afectarea prin sarcoidoză a tractului gastrointestinal este găsită ocazional la autopsie, ea rar are importanță clinică. Uneori, pacienții au simptome esofagiene sau gastrice.

COMPLICAȚII Anomaliile tractului respirator cauzează majoritatea morbidității și mortalității asociate cu sarcoidoza. Problemele majore sunt acelea caracteristice bolii pulmonare interstițiale (vezi capitolul 259), mai ales dispneea și transportul insuficient de oxigen la organele vitale. Insuficiența respiratorie cu retenția bioxidului de carbon este rară. La unii pacienți, distrucția plămânului rezultă din formarea de bule care pot adăposti micetoame care sunt de obicei aspergiloame; eroziuni în parenchim pot produce sângerare masivă. Cele mai frecvente complicații, exceptând plămânul, sunt asociate cu ochiul; totuși, cu terapie orbirea este rară. Complicațiile altor organe includ o gamă de anomalii. Cele mai severe sunt leziunile SNC sau afectarea cardiacă conducând la insuficiență cardiacă sau moarte subită.

EXAMENE DE LABORATOR Cele mai frecvente anomalii din sânge includ limfocitopenia, o eozinofilie medie ocazională, o rată crescută a vitezei de sedimentare a eritrocitelor, hiperglobulinemia și un nivel crescut al enzimei de conversie a angiotensinei. Testul fals-pozitiv pentru factor reumatoid sau anticorpi antinucleari poate fi observat. Hipercalcemia este rară. Alte anomalii serice se leagă de afectarea organelor specifice cum sunt ficatul, rinichiul și glandele endocrine.

Deoarece plămânul este implicat așa frecvent, radiografia pulmonară este aproape totdeauna anormală (figura 320-2A). Cele trei modele clasice radiografice ale sarcoidozei pulmonare sunt tip I – adenopatie hilară bilaterală fără anomalii parenchimatoase; tip II – adenopatie hilară bilaterală cu modificări parenchimatoase difuze; tip III – modificări parenchimatoase, fără adenopatie hilară. Modelul tipului III este adesea împărțit în două categorii cu filme care arată fibroză și retracție de lob superior clasificate separat. Deși pacienții cu tipul I radiografic tind să aibe forme acute sau subacute, reversibile de boală, iar aceia cu tipurile II și III au boală cronică, progresivă, aceste categorii nu reprezintă „stadii“ consecutive ale sarcoidozei. Astfel, exceptând scopurile epidemiologice, această împărțire radiografică este mai ales de interes istoric. Adenopatia hilară este aproape totdeauna bilaterală, dar afectarea ganglionară unilaterală poate fi văzută. Ganglionii din regiunea paratraheală sunt de asemenea frecvent afectați. Modificările difuze parenchimatoase sunt tipic infiltrate reticulonodulare, dar un model acinar este observat uneori. Noduli mari, similari cu aceia ai bolii metastatice, sunt neobișnuiți, dar pot apare. Când există o fibroză masivă, hilurile sunt trase în sus și există mase conglomerate în zonele medii. Unele dintre constatările radiografice neobișnuite în sarcoidoză includ calcificarea „în coajă de ou“ a ganglionilor hilari, revărsat pleural, cavitație, atelectazie, hipertensiune pulmonară, pneumotorax și cardiomegalie. Tomografia computerizată a toracelui este rar utilă, dar poate identifica fibroză precoce și un aspect în „cioburi de sticlă“ este considerat a fi potrivit cu o alveolită activă.

Modificările funcționale pulmonare din sarcoidoză sunt tipice pentru boala pulmonară interstițială (vezi capitolul 259) și includ volume pulmonare scăzute și capacitate de difuziune cu o rată normală sau crescută a volumului expirator forțat în prima secundă raportat la capacitatea vitală forțată. Uneori există dovada limitării fluxului de aer. Există de obicei o hipoxemie medie și o hipocarbie medie, compensată.

Scintigrama pulmonară cu gallium 67 este de obicei anormală, arătând un model de captare difuză. Dacă sunt prezenți, ganglioni mari sunt detectați în aceste scintigrame, precum și inflamație într-o varietate de situsuri extratoracice care de obicei nu au importanță clinică (figura 320-2B). Lavajul bronhoalveolar demonstrează tipic o proporție crescută a limfocitelor, cele mai multe dintre care sunt limfocite T helper-inductoare activate (figura 320-2C). Restul celulelor sunt mai ales macrofage alveolare. La pacienții cu fibroză semnificativă, un număr mic de neutrofile sunt de asemenea găsite. Eozinofilia este rară.

Alte investigații paraclinice în sarcoidoză depind de organul afectat specific.

DIAGNOSTIC Pentru un caz tipic, diagnosticul de sarcoidoză se face printr-o combinație de elemente clinice, radiografice și histologice (figura 320-3A). La un adult tânăr cu simptome constituționale, simptome respiratorii, eritem nodos, vedere încețoșată și adenopatie hilară bilaterală, diagnosticul este aproape totdeauna de sarcoidoză. Frecvent, totuși, constatările sunt mai subtile. Mai mult, deoarece sarcoidoza poate apare în orice loc din organism, ca și tuberculoza sau sifilisul, ea poate fi confundată cu multe alte boli. În acest context, diagnosticul diferențial al sarcoidozei trebuie să acopere o limită largă. Totuși, ea este confundată mai frecvent cu bolile neoplazice cum sunt limfoamele sau cu bolile caracterizate de asemenea printr-un proces inflamator granulomatos celular mononuclear, cum sunt bolile mycobacteriene sau fungice.

Prezența anergiei cutanate este tipică, dar nu diagnostică pentru sarcoidoză. Indivizii cu sarcoidoză care dezvoltă tuberculoză activă reacționează puternic la teste cutanate cu derivate proteice purificate. Testul cutanat Kveim-Siltzbach, injectarea intradermică a unei suspensii tratate prin căldură a unui extract de splină sarcoidotică care este biopsiată la 4 până la 6 săptămâni mai târziu, produce leziuni asemănătoare sarcoidozei la 70 până la 80% dintre indivizii cu sarcoidoză, cu mai puțin de 5% rezultate fals-pozitive. Totuși, materialul nu este larg disponibil și, cu folosirea biopsiei transbronșice pentru a obține parenchim pulmonar pentru rațiuni diagnostice, testul Kveim-Siltzbach nu este folosit în general.

Nici o investigație sanguină nu este diagnostică pentru boală. Enzima de conversie a angiotensinei este crescută în ser la aproximativ două treimi dintre pacienții cu sarcoidoză. Aproximativ 5% dintre toate testele pozitive nu sunt sarcoidoză și sunt văzute într-o varietate de boli, incluzând asbestoza, silicoza, berilioza, infecția fungică, hepatita granulomatoasă, pneumonia de hipersensibilizare, lepra, limfoamele și tuberculoza. Un nivel crescut al calciului urinar pe 24 de ore este în acord cu diagnosticul, dar nu este specific.

Radiografia pulmonară nu poate fi utilizată ca singurul criteriu pentru diagnosticul sarcoidozei. În timp ce constatarea adenopatiei hilare bilaterale este marca bolii, un model similar este uneori observat în limfoame, tuberculoză, coccidioidomicoză, tuberculoză, bruceloză și carcinom bronhogenic.

Modelul scintigrafiei cu gallium 67 nu este nici diagnostic pentru sarcoidoză și nici nu stabilește existența unei proporții crescute de limfocite printre celulele recoltate prin lavajul bronhoalveolar. Totuși, modelele tipice ale acestor teste (figura 320-2B și C) pun diagnosticul în categoria generală a bolilor granulomatoase pulmonare.

Dacă sau nu prezentarea este „clasică", dovada bioptică a unui proces inflamator granulomatos celular mononuclear este obligatorie în scopul de a face un diagnostic definitiv de sarcoidoză. Deoarece plămânul este implicat așa frecvent, el este cel mai comun situs care urmează să fie biopsiat, de obicei printr-un bronhoscop fibrooptic. Mai puțin comune, dar acceptate situsuri pentru biopsie sunt ganglionii hilari (prin mediastinoscopie), pielea, conjunctiva sau buza. Rar, splina, ganglionii intraabdominali, glandele parotide sau alte glande salivare, tractul respirator superior sau inima sunt biopsiate pentru rațiuni diagnostice. La oricare dintre aceste situsuri constatarea trebuie să includă tipicul granulom necazeos. Totuși, deși dovada histologică este obligatorie pentru un diagnostic definitiv de sarcoidoză, constatările histologice nu sunt suficient de specifice pentru a face diagnosticul prin ele însele, deoarece granulomul necazeos este găsit într-un număr de alte boli, incluzând infecțiile și neoplazia. Mai mult, deși ficatul sau ganglionii scalenici adesea arată biopsii „pozitive„ în cazuri de sarcoidoză, granuloame necazeoase de alte cauze sunt așa de frecvente în aceste situsuri, încât ele sunt considerate situsuri acceptabile pentru stabilirea diagnosticului. Astfel, diagnosticul pozitiv de sarcoidoză este bazat pe biopsie în contextul anamnezei, examenului fizic, testelor sanguine, examenului radiografic, testelor funcționale pulmonare și, dacă este disponibil, scintigrafiei cu gallium 67 și lavajului bronhoalveolar. Pacienții cu infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) au frecvent limfocitopenie, anomalii radiografice pulmonare, scintigramă toracică cu gallium 67 pozitivă și proporție crescută a limfocitelor din lavaj (precoce în cursul bolii) și ei pot avea granuloame pulmonare; astfel, testele serologice pentru infecția cu HIV trebuiesc totdeauna să fie făcute la indivizii suspecți ca având sarcoidoză.

PROGNOSTIC În general, prognosticul în sarcoidoză este bun. Majoritatea pacienților care se prezintă cu boală acută sunt eliminați fără sechele semnificative. Aproximativ jumătate dintre toți pacienții au o oarecare disfuncție permanentă de organ, dar pentru cei mai mulți aceasta este medie, stabilă și rar progresivă. În aproximativ 15 până la 20% dintre cazuri, boala rămâne activă sau recade intermitent. Moartea este atribuită direct bolii în aproximativ 10% dintre toți cei afectați.

℞ TRATAMENT

Terapia de elecție pentru sarcoidoză este reprezentată de glucocorticoizi (figura 320-3B). O varietate de alte medicamente au fost încercate, incluzând indometacinul, oxifenbutazona, clorochina, metotrexatul, p-aminobenzoatul, allopurinolul, levamisolul și ciclofosfamida, dar nu există dovada, în afara unor raportări necontrolate, anecdotic, pentru a susține eficacitatea lor. Ciclosporina este ineficientă pentru manifestările pulmonare ale bolii; raportări anecdotic sugerează că ea poate fi utilă în sarcoidoza extratoracică rezistentă la glucocorticoizi.

Problema majoră în tratarea sarcoidozei constă în a decide când se tratează. Deoarece boala se vindecă spontan la aproximativ 50% dintre pacienți și pentru că disfuncțiile permanente de organ adesea nu se îmbunătățesc cu glucocorticoizi, există controverse printre clinicieni referitor la criteriile de tratament. Totuși, nu există îndoială că glucocorticoizii supresează eficient procesele celulelor T helper-inductoare activate care apar la nivelul situsurilor bolii. Astfel, problema majoră în luarea deciziilor referitoare la terapia în sarcoidoză este de a determina extensia și activitatea proceselor inflamatoare în organele cu cel mai mare risc, așa cum este plămânul, ochiul, inima și sistemul nervos central.

Pentru plămân aceasta se bazează pe o combinație a anamnezei cu elementele fizice, radioscopia pulmonară și teste funcționale pulmonare. Centrele care urmăresc un număr mare dintre acești indivizi de asemenea folosesc criterii bazate pe scintigrafia pulmonară cu gallium 67 și elementele lavajului bronhoalveolar. Nivelul seric al enzimei de conversie a angiotensinei a fost sugerat ca un criteriu pentru activitatea bolii, dar ea nu este specifică pentru plămân. În afară de cazul când afectarea respiratorie este devastatoare, sarcoidoza pulmonară activă este observată de obicei fără terapie pentru 2 până la 3 luni; dacă inflamația nu cedează spontan, terapia este instituită. Pentru ochi, deciziile referitoare la terapie se bazează pe examinarea cu lampa cu fantă și teste pentru acuitatea vizuală. Pentru inimă și sistemul nervos central, deciziile se bazează pe o estimare a severității afectării; pacienții cu disfuncție minoră sunt de obicei observați, în timp ce pacienții cu anomalii semnificative cardiace sau neurologice sunt tratați. De obicei nu este necesar a trata

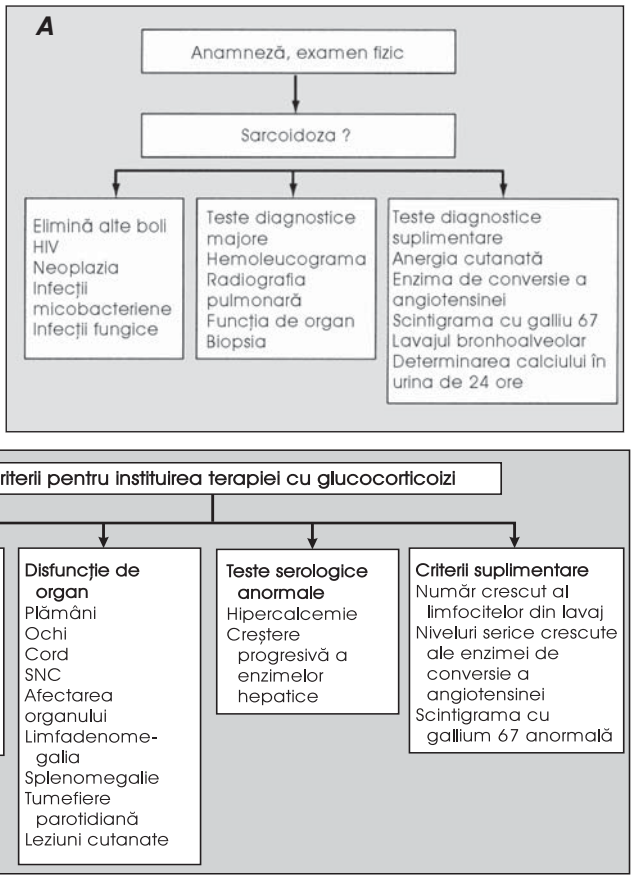


FIGURA 320-3 Algoritm de diagnostic și tratament relevant pentru sarcoidoză. *A*. Diagnosticul sarcoidozei. Dacă anamneza și examenul fizic sugerează sarcoidoza, diagnosticul se pune printr-o combinație a anamnezei, examenului fizic și a testelor paraclinice. Nici un test nu este patognomonic pentru sarcoidoză: diagnosticul se pune printr-o combinație a rezultatelor. Testele majore de diagnostic au mare greutate, biopsia și diagnosticul histologic ale organului relevat fiind cele mai importante. Stabilirea funcției organului care pare să fie afectat ajută la diagnostic și la decizia terapeutică. *B*. Terapia sarcoidozei. O dată ce este stabilit diagnosticul definitiv, decizia de a nu trata sau de a institui tratament cu glucocorticoizi se bazează pe prezența sau absența simptomelor disfuncției de organ, afectării organului și rezultatelor variatelor teste ale activității bolii.

simptomele sistemice, dar ocazional gradul febrei, oboseala și/sau pierderea ponderală vor necesita terapie.

Terapia obișnuită pentru sarcoidoză este prednisonul, 1 mg/kg timp de 4 până la 6 săptămâni, urmat de o reducere lentă pe o perioadă de 2 până la 3 luni. Aceasta este de repetat dacă boala devine activă din nou. Terapia alternă este folosită de unii clinicieni, dar nu există dovadă că ea este așa de eficientă. Bolusuri intravenoase de glucocorticoizi în doze mari sunt utilizate ocazional, dar probabil nu sunt așa de eficiente ca terapia orală. Nu există dovadă că glucocorticoizii inhalați sunt eficienți. Boala oculară medie răspunde de obicei la terapie locală, dar supresia uveitei adesea necesită glucocorticoizi sistemici.

BIBLIOGRAFIE

CONSENSUS CONFERENCE: Activity of sarcoidosis. Third WASOG Meeting. Eur Respir J 7:624, 1994

CRYSTAL RG: Interstitial lung disease of unknown etiology: Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 310:154, 235, 1984

DU BOIS RM: Corticosteroids in sarcoidosis: Friend or foe? Eur Respir J 7:1203, 1994

DU BOIS RM et al: Granulomatous processes, in *The Lung: Scientific Foundations*, 2d ed, RG Crystal et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2395-2409

FANBURG BL, PITT EA: Sarcoidosis, in *Textbook of Respiratory Medicine*, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 1988, pp 1486-1500

JAMES DG (ed): *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. New York, Marcel Dekker, 1994

MOLLER DR et al: Bias toward use of a specific T-cell receptor β-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. J Clin Invest 82:1183, 1988

NAGAI S, IZUMI T: Pulmonary sarcoidosis: Population differences and pathophysiology. South Med J 88:1001, 1995

PINKSTON P et al: Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. N Engl J Med 208:793, 1983

ROBINSON BWS et al: Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. J Clin Invest 75:1488, 1985

ROBINSON DS et al: Granulomatous processes, in *The Lung: Scientific Foundations*, 2d ed, RG Crystal et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2395-2410

SALTINI C et al: Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3 + DR + T-cell subset. J Clin Invest 77:1962, 1986

SHARMA OP: Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. Am Rev Resp Dis 147:1598, 1993

VENET A et al: Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T-lymphocyte proliferation in sarcoidosis. J Clin Invest 75:293, 1985

SECȚIUNEA 3

AFECȚIUNI ARTICULARE

321 EVALUAREA AFECȚIUNILOR ARTICULARE ȘI MUSCULOSCHELETALE

John J. Cush, Peter E. Lipsky

Acuzele musculoscheletale sunt răspunzătoare de mai mult de 315 000 000 de prezentări la doctor în ambulator în fiecare an. Multe din acuzele musculoscheletale care determină pacientul să apeleze la ajutor medical sunt legate de situații autolimitate care necesită o evaluare minimă, asociată cu terapie simptomatică și liniștirea bolnavului. Cu toate acestea, unii dintre pacienții cu aceleași simptome prezintă o situație deosebită care necesită evaluare detaliată și teste de laborator suplimentare care să confirme diagnosticul de suspiciune sau să determine exact natura și extinderea procesului patologic. Scopul inițial al clinicianului este să formuleze un diagnostic diferențial care să ducă în final la un diagnostic precis și o terapie oportună, evitându-se astfel testări excesive sau tratamente inutile (tabelul 321-1).

Pacienții cu acuze musculoscheletale trebuie evaluați într-o manieră logică și uniformă folosind un istoric detaliat, o examinare fizică completă și, dacă este necesar, teste de laborator. Scopurile examinatorului inițial sunt de a determina dacă acuzele musculoscheletale sunt: (1) de origine *articulară* sau *nearticulară*, (2) de natură *inflamatorie* sau *neinflamatorie*, (3) *acute* sau *cronice*, (4) *localizate, diseminate* sau *sistemice*.

Folosind o asemenea evaluare și înțelegere a procesului fiziopatologic care stă la baza acuzelor musculoscheletale, se poate realiza un diagnostic precis în marea majoritate a cazurilor. Cu toate acestea, unii pacienți nu se vor încadra de la început într-o categorie diagnostică stabilită. Multe afecțiuni musculoscheletale seamănă între ele la momentul debutului, iar unele dintre ele evoluează pe parcursul mai multor luni până să se înscrie în cadrul unei entități diagnostice clare. Această posibilitate ar trebui să tempereze dorința de a stabili un diagnostic definitiv de la primul contact cu pacientul.

ORIGINEA ARTICULARĂ VERSUS ORIGINEA NEARTICULARĂ Evaluarea musculoscheletală trebuie să evidențieze locul anatomic de origine al acuzelor pacientului. De exemplu, durerea de gleznă poate să fie rezultatul unor variate condiții patologice ce interesează sturcturi anatomice diferite incluzând artrita gonococică, fractura de calcaneu, tendintita achileană, celulita și neuropatia periferică. Structurile articulare sunt reprezentate de sinovială, lichidul sinovial, catilajul articular, ligamentele intraarticulare, capsula articulară și structurile osoase juxtaarticulare. Structurile nonarticulare (sau periarticulare) cum ar fi ligamentele extraarticulare de suport, tendoanele, bursele, mușchii, fasciile, oasele, nervii și pielea adiacentă pot fi implicate în procesul patologic. Durerea cu origine la nivelul acestor structuri poate mima durerea articulară propriu-zisă datorită vecinătății cu articulația. Diferențierea între o afecțiune articulară și una nonarticulară necesită o examinare atentă și detaliată. Suferințele articulare pot fi caracterizate de durere și reducerea mobilității în cadrul mișcărilor active și pasive, tumefacție determinată de proliferarea sinovială, acumulare lichidiană sau creșterea dimensiunilor structurilor osoase, crepitații, instabilitate, blocare sau deformări. În contrast, suferințele nonarticulare prezintă durere în special la mișcările active, dar nu și la cele pasive, se asociază cu

Tabelul 321-1

Evaluarea pacienților cu acuze musculoscheletale
Scopuri
Diagnostic precis
Terapie efectuată la timp
Evitarea testelor de laborator inutile
Evaluare
Localizarea anatomică a acuzelor (articular versus nonarticular)
Determinarea naturii procesului patologic (inflamator versus noninflamator)
Determinarea gradului de extindere a procesului (monoarticular, poliarticular, focal, diseminat)
Determinarea cronologiei (acut versus cronic)
Formularea diagnosticului diferențial